

Otrzymano: 2005.08.19

Zaakceptowano: 2005.12.20

Diffusion- and Perfusion-weighted Magnetic Resonance Imaging in Acute Ischemic Stroke

Obrazowanie dyfuzyjne i perfuzyjne rezonansu magnetycznego w diagnostyce ostrych zmian niedokrwiennych ośrodkowego układu nerwowego

Łukasz Liszka¹, Marcin Malinowski¹, Marek Konopka², Marcin Hartel², Basim Sallam³, Marek Sądadek^{2,4}

¹ Studenci Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach — laureaci Drugiego Studenckiego Konkursu Naukowego zorganizowanego pod patronatem Śląskiego Centrum Diagnostyki Obrazowej HELIMED i Katedry Radiologii i Medycyny Nuklearnej SAM., Polska

² Śląskie Centrum Diagnostyki Obrazowej HELIMED, Katowice, Polska

³ Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, Polska

⁴ Zakład Neuroradiologii, Katedra Radiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, Polska

Adres autora: Marcin Hartel, HELIMED Śląskie Centrum Diagnostyki Obrazowej, ul. Panewnicka 65, 40-760 Katowice, hartel@helimed.pl

Summary

Diffusion (DWI)- and perfusion (PWI)-weighted magnetic resonance imaging are techniques which, due to their high sensitivity and specificity, allow the prompt diagnosis of acute ischemic stroke shortly after its onset. An increasing number of studies have demonstrated the practical application of DWI and PWI technology. Most of these studies, however, are non-randomized and are performed on small populations. Additionally, there is no standardization in both performing the exam and interpreting the results. This makes it difficult to create clear recommendations for using DWI and PWI in acute stroke. It is still hard to assess whether the information derived from these imaging tests may have predictive value; it is currently not possible to determine if DWI and PWI MR imaging allows more precise selection for thrombolytic therapy or enhances the results of it.

We describe here briefly the technique of the DWI/PWI method and review the literature concerning the application of DWI/PWI technology in the diagnosis of acute cerebral ischemia. We outline the methods of DWI and PWI imaging, describe DWI/PWI mismatch, show results of current studies of DWI/PWI-guided thrombolysis, and evaluate the ability of DWI/PWI to predict patient outcome after acute stroke. Finally, on the base of current literature, we compare the diagnostic accuracy of DWI/PWI with other novel imaging techniques. We point out the crucial clinical issues which still need to be solved.

Key words: diffusion-weighted imaging • perfusion-weighted imaging • magnetic resonance • ischemic stroke

PDF file: http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol_71/nr_1/7335.pdf

Wstęp

Udar mózgu definiuje się jako nagły ubytek neurologiczny, spowodowany niedokrwieniem lub krwotokiem w ośrodkowym układzie nerwowym. Udary mózgu są jedną z najważniejszych przyczyn zgonów i inwalidztwa w Europie. Zapadalność na udar mózgu w krajach europejskich mieści się w przedziale 100–200 / 100000 osób / rok [1]. Wczesna diagnostyka obrazowa pozwala na różnicowanie ostrego niedokrwienia, krwotoku śródmózgowego i krwotoku podpajęczynówkowego oraz stanowi podstawę zastosowania leczenia przyczynowego i wtórnej profilaktyki.

Podstawowym badaniem obrazowym u chorych z podejrzeniem udaru mózgu jest tomografia komputerowa (TK). Metoda ta pozwala uwidoczniać nieodwracalne następstwa niedokrwienia [2,3], ale nie jest właściwa do oceny zmian odwracalnych. Wprowadzenie do praktyki klinicznej leczenia trombolitycznego spowodowało konieczność opracowania metody diagnostycznej, która w krótkim czasie daje możliwość postawienia rozpoznania świeżego udaru mózgu oraz rozróżnienia niedokrwienia dokonanego i odwracalnego. Taka diagnostyka jest pomocna w kwalifikacji chorego do leczenia trombolitycznego. Wymienione wyżej cechy spełnia metoda perfuzji tomografii komputerowej (PTK), która pozwala dokonać ilościowej oceny krążenia w obszarze niedokrwienia [4].

Nowoczesne techniki obrazowe rezonansu magnetycznego - dyfuzyjny (DWI) i perfuzyjny (PWI) rezonans magnetyczny – mogą być pomocne w ocenie obszaru zawałowego i zagrożonego zawałem, tzw. penumbry [1,5,6]. Dostępność do tych metod jest jednak ograniczona [1], a badania potwierdzające ich praktyczną przydatność nie są liczne [7].

Zarys metody

DWI

Technika dyfuzji MR opiera się na ocenie zdolności dyfuzyjnych cząsteczek wody. W tym celu używa się cewek gradientowych o dużej mocy, zmieniających swą biegunowość w obie strony 180-stopniowego impulsu wzbudzenia [8,9].

Przypadkowa zmiana dyfuzji prowadzi do przesunięcia fazowego i względnej utraty sygnału, podczas gdy zmniejszenie lub brak ruchu (jak w przypadku obrzęku cytotoxycznego w udarze mózgu) nie powoduje zmiany lub tylko nieznacznie zmienia sygnał, co uwidacznia się jako obszar hiperintensywny w obrazie DWI. Stopień ruchliwości (dyfuzyjności) protonu wody jest precyzyjnie oceniany przy użyciu parametru określanego jako „ADC – apparent diffusion coefficient” (efektywny współczynnik dyfuzji). Względność ADC wynika z faktu, że nie ma możliwości śledzenia ruchu cząsteczek (znane jest jedynie początkowe i końcowe ich położenie), a także innych czynników wpływających na ten ruch (np. temperatury) [9]. Obszary charakteryzujące się ograniczoną dyfuzją (tak jak w niedokrwieniu) uwidoczniłyby na mapach ADC charakteryzując się niską wartością tego współczynnika (przyczyną tego zjawiska w niedokrwieniu ośrodkowego układu nerwowego jest obrzęk cytotoxyczny komórek) [10]. Fakt ten pozwala na zweryfikowanie tzw. „T2 shine through effect” i różnicowanie patologii wykazujących

dominujący efekt T2, co jest związane z podwyższonym sygnałem w obrazach T2 i dyfuzyjnych oraz wysoką wartością współczynnika ADC.

Intensywność sygnału obrazu DWI wyraża równanie:

$$SI = SI_0 \times e^{(-b \times ADC)}$$

gdzie SI_0 – natężenie sygnału w obrazie T_2 zależnym,

b – czynnik gradientowy

ADC – efektywny współczynnik dyfuzji [11].

Ze względu na anizotropię istoty białej mózgowia należy przeprowadzić odpowiednią korektę ADC poprzez zastosowanie w sekwencjach DWI trzech gradientów dyfuzji rozłożonych w trzech kierunkach (x , y , z). Procedura ta umożliwia otrzymanie trzech obrazów, z których ADC jest wyliczany według wzoru:

$$S = (S_x + S_y + S_z) / 3$$

gdzie S_x , S_y , S_z – intensywność sygnału w kierunkach x , y , z [12].

Obecnie obrazy DWI są najczęściej uzyskiwane przy pomocy techniki echo-planarnej w sekwencji spin-echo T_2 zależnej. Opisano i zbadano także przydatność techniki określanej jako Propeller DWI (periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction DWI), która przy nieznacznym wydłużeniu czasu akwizycji pozwala na lepszą prezentację ogniska niedokrwienne, większe uniezależnienie od ruchu wywołanego brakiem współpracy ze strony chorego oraz zmniejszenie ilości artefaktów [13].

PWI

Obecnie w użyciu znajdują się dwa typy technik perfuzji MR. Pierwsza z nich, najbardziej popularna, to technika śledzenia pierwszego przejścia (DSC – dynamic susceptibility contrast imaging). W technice tej cząsteczka paramagnetycznego środka kontrastowego (najczęściej opartego na gadolinie) wstrzykiwanego dożylnie w ilości ok. 5 ml/s [8,9,14] powoduje zmianę fazy protonów w obszarze równym promieniowi naczynia krwionośnego, przez który przechodzi środek kontrastujący [12]. Powoduje to zmianę sygnału w sekwencji T_2^* w przyległych tkankach, która jest proporcjonalna do perfuzji tkankowej w danym obszarze. Drugą z technik jest metoda ASL – arterial spin labeling. Metoda ta wykorzystuje endogenną wodę zawartą we krwi, która jest „znakowana” pulsacyjną energią o częstotliwości radiowej. Perfuzja mózgowa jest w tym przypadku oceniana na podstawie różnicy w magnetyzacji tkankowej przed i po inwersji spinowej. Metoda ta jednak nie znalazła dotychczas szerszego klinicznego zastosowania ze względu na długi czas badania, konieczny do eliminacji częstych zakłóceń.

Wśród parametrów najczęściej analizowanych w badaniu DSC - MR znajdują się: względna objętość krwi mózgowej (rCBV – „relative cerebral blood volume”), wyznaczana jako

pole pod krzywą zmiany intensywności sygnału w jednostce czasu, oraz średni czas przejścia (MTT – „mean transit time”), będący czasem potrzebnym do przejścia cząsteczek znacznika do krążenia kapilarnego [12]. Względny przepływ mózgowy (rCBF – „relative cerebral blood flow”) może być natomiast wyliczony z równania objętości: $rCBF = rCBV / MTT$ [8]. Znając stężenie środka kontrastującego w naczyniu zaopatrującym dany obszar oraz w drenujących go żyłach (tzw. technika AIF – „arterial input function”) można przy pomocy modeli matematycznych (z użyciem operacji dekonwolucji) dokładniej oszacować MTT i CBF [8,10,15]. Z innych parametrów hemodynamicznych poddawanych analizie warto wymienić także czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia znacznika (TTP – time to peak).

Udar mózgu w obrazach DWI/PWI, obszar „niedopasowania” DWI/PWI (diffusion-perfusion mismatch)

W ciągu pierwszych kilku godzin ostrego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego regiony z nieprawidłową perfuzją są zwykle większe niż zmiany w obrazach DWI [16,17]. Obszar ten zwany „niedopasowaniem – mismatch” najczęściej odzwierciedla tkankę mózgu, która może potencjalnie odnieść korzyść z przywrócenia krążenia. [18,19]. Nie ma jednak jednoznacznej definicji „niedopasowania”. Wielu badaczy postuluje, aby za obszar ten uznać już 15% rozbieżność między obrazami perfuzji i dyfuzji [20], podczas gdy inni skłaniają się ku wartości co najmniej 20% [18,21,22]. Są to jednak wartości arbitralne. Nie ustalono jednoznacznie, które z parametrów badania PWI najlepiej określają obszar hipoperfuzji: MTT [21,23–25], CBV [26–28], CBF [20,26,29–31], TTP [32,33]. Ostatnio jednak coraz częściej uznaje się, że to kolorowe mapy rCBF są najdokładniejsze w identyfikacji obszaru możliwej progresji rozległości zawału [5,20]. Dodatkowo wykazano, że rCBF jest najbardziej użytecznym parametrem w różnicowaniu tkanki mózgu, która najprawdopodobniej ulegnie zawałowi pomimo interwencji oraz tkanki, która nie ulegnie martwicy [31]. Chociaż obszar „niedopasowania” z czasem się zmniejsza, to jednak może utrzymywać się on po 24 godzinach nawet u około 60% chorych. Fakt ten może wskazywać na możliwość wydłużenia czasu interwencji terapeutycznej w tym obszarze [34]. W sytuacji, gdy jednak nie dojdzie do rekanalizacji obszaru niedokrwienia, naturalną konsekwencją jest powiększanie się obszaru zaburzeń dyfuzji i zanik obszaru „niedopasowania” [35]. Hipoteza, że „niedopasowanie” dokładnie odzwierciedla obszar penumbry, klasycznie określany jako tkanka objęta ryzykiem udaru (ale wciąż możliwa do uratowania) nie do końca wydaje się jednak prawdziwa [35,36]. Z badań Kidwell i wsp. wynika, że penumbra obejmuje nie tylko obszar „niedopasowania”, ale także część zmian widocznych na mapach DWI, które do tej pory uznawano za nieodwracalne [35,37]. Nie jest wykluczone, że chorzy, u których nie obserwuje się obszaru „niedopasowania” także mogą odnieść korzyści z terapii trombolitycznej. Odpowiedź na to pytanie będzie możliwa po opublikowaniu wyników badań: EPITHET (Echo-planar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial) i DEFUSE (Diffusion-weighted imaging Evaluation For Understanding Stroke Evaluation), które to jako jedyne w kwalifikacji chorych do terapii trombolitycznej nie kierują się kryterium „niedopasowania”, lecz głównie objawami klinicznymi.

Interesującym w świetle klinicznej użyteczności „niedopasowania” wydaje się badanie Coutts’a i wsp., którzy podnoszą sprawę wiarygodności tego parametru. Ocena „niedopasowania” może być obarczona błędem, który może rzutować na rezultaty prób klinicznych [38]. Obecnie wciąż nie ma jeszcze kategoriicznych wartości progowych parametrów perfuzji i dyfuzji pozwalających jednoznacznie odróżnić niedokrwienie odwracalne od nieodwracalnego [9].

Leczenie trombolityczne

Metaanaliza Wardlaw’a i wsp. dowodzi, że terapia lekiem trombolitycznym wiąże się ze znaczącym zmniejszeniem odległej śmiertelności i inwalidztwa w udarze mózgu [39]. Wniosek ten znalazł odzwierciedlenie w wytycznych praktycznego postępowania w udarze mózgu, zgodnie z którymi zaleca się zastosowanie rt-PA w ciągu 6, a najlepiej w ciągu 3 godzin od pojawienia się deficytu neurologicznego [1].

Przeprowadzono kilka badań dotyczących zastosowania MR w kontekście monitorowania terapii trombolitycznej dożylniej [37,40–44] oraz dożylnej i dotętnicznej [45]. Przedstawione wyżej wątpliwości dotyczące naturalnego przebiegu udaru mózgu w obrazowaniu DWI/PWI powodują jednak, że nie można jak dotąd sformułować wiarygodnych wniosków dotyczących użyteczności tych metod diagnostycznych w podejmowaniu decyzji o zastosowaniu terapii trombolitycznej [8,46–48]. Dodatkowo mała dostępność aparatury, długi czas badania, względny charakter uzyskiwanych danych oraz brak standaryzacji między różnymi aparatami MR utrudnia uzyskanie wyników jednoznacznie weryfikujących potencjał DWI/PWI [8]. Interesujące tezy dotyczące patofizjologicznych podstaw leczenia swoistego i obrazowania w udarze mózgu zaproponowali Schellinger i wsp. [48]:

- (1) szczególnie zalecają oni terapię zmierzającą do rekanalizacji naczynia u chorych z obrazem „niedopasowania” i zamknięciem dystalnego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej lub proksymalnego odcinka tętnicy środkowej mózgu,
- (2) zalecają zastosowanie leczenia trombolitycznego u chorych z cechami „niedopasowania” i cechami niedrożności naczyń soczewkowo-prążkowiowych,
- (3) raczej nie zalecają leczenia trombolitycznego u chorych z cechami „niedopasowania”, niedrożnością oraz obszarem niedokrwinnym obejmującym 33–50% obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu, uwidocznionym w DWI,
- (4) raczej nie zalecają leczenia trombolitycznego u chorych bez dowodów „niedopasowania” i niedrożności tętnicy,
- (5) raczej nie zalecają leczenia trombolitycznego u chorych z „niedopasowaniem”, ale bez uwidocznionej niedrożności naczynia,
- (6) raczej nie zalecają leczenia trombolitycznego u chorych bez uwidocznionego „niedopasowania”, ale z zamknięciem naczynia w angiografii MR,

(7) nie zalecają oni terapii trombolitycznej u chorych, u których badanie DWI wykazało zmiany niedokrwienne przekraczające 50% obszaru zaopatrywanego przez tętnicę środkową mózgu. Praktyczne wnioski dotyczące samego zjawiska „niedopasowania” w aspektach terapeutycznych zebrał natomiast Albers [46]. Zwrócił on uwagę na fakt, że chorzy, u których obszar niedokrwienno-hipoperfuzji w DWI jest większy niż obszar hipoperfuzji w PWI oraz chorzy, u których nie wykazano różnic w DWI/PWI, odnoszą jedynie niewielkie lub żadne korzyści z leczenia trombolitycznego. Sytuację tę uzasadnia on odpowiednio: spontaniczną rekanalizacją zamkniętego naczynia, albo samoistnym ustąpieniem deficytu neurologicznego (TIA) czy zaistnieniem małego, nieistotnego klinicznie udaru.

Równie ważny z praktycznego punktu widzenia jest problem stosowania terapii trombolitycznej u chorych, u których udar mózgu miał miejsce w czasie snu. Sytuacja ta może on dotyczyć nawet 25% osób z udarem [49]. Autorzy wytycznych EUSI nie zalecają stosowania rt-PA u pacjentów, u których nie można określić czasu, jaki minął od początku objawów [1]. Zalecenie to dotyczy także chorych, którzy objawy sugerujące udar mózgu dostrzegli po obudzeniu się. Badania Finka i wsp. wskazują, że przydatność DWI/PWI dla szacowania czasu, jaki minął od zaistnienia incydentu niedokrwienno-hipoperfuzji u chorych z objawami udaru po obudzeniu się nie jest satysfakcjonująca. Możliwe jest natomiast szacowanie objętości ogniska odwracalnie niedokrwienno-hipoperfuzji oraz ryzyka jego ukrwotoczenia [49].

Poddano ocenie także przydatność badania DWI/PWI do oceny ryzyka ukrwotoczenia udaru u chorych poddanych terapii trombolitycznej. Tong i wsp. w retrospektywnej obserwacji stwierdzili, że zwiększone ryzyko krwotoku wiąże się ze zmniejszeniem adekwatnej wartości ADC oraz

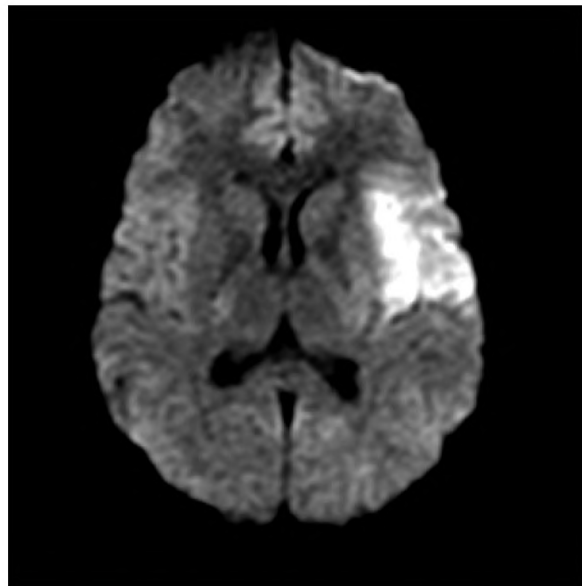


Figure 1. DWI image. Hyperintensive area in the left hemisphere is consistent with restricted diffusion: this is the area where cytotoxic edema occurred during acute ischemia.

Rycina 1. Obraz DWI. Hiperintensywne ognisko w lewej półkuli mózgu odpowiada strefie zwolnionej dyfuzji – to obszar, który uległ obrzękowi cytotoksycznemu na skutek ostrego niedokrwienia.

przetrwiałym (tj. od 3 do 6 godzin od początkowego badania MR) spadkiem lokalnej perfuzji [50]. Selim i wsp. wykazali, że statystycznie znamiennej związek z ryzykiem krwotoku ma wartość objętości ogniska niedokrwienno-hipoperfuzji na początkowym obrazie DWI oraz bezwzględna ilość voxelów, które charakteryzują się wartością $ADC \leq 550 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ [51]. Wg Latchaw i wsp. nie ma podstaw do zarekomendowania badań DWI/PWI do wiarygodnej oceny ryzyka ukrwotoczenia ogniska udarowego [8].

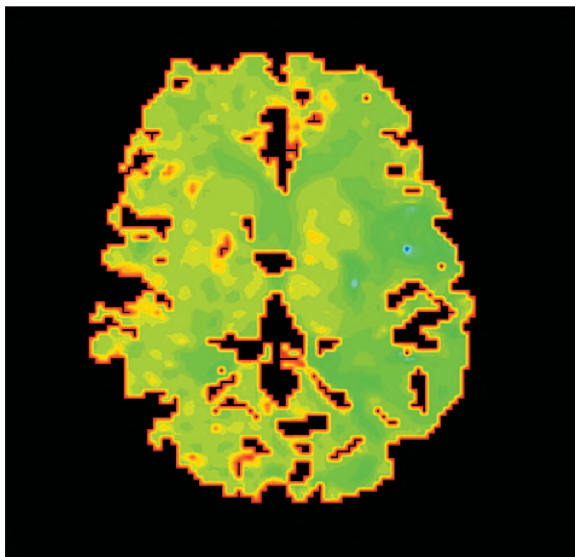


Figure 2. PWI map (MTT). There is disturbed blood perfusion in the left hemisphere. Mean Transit Time is prolonged (green).

Rycina 2. Mapa PWI (MTT). Widoczna strefa zaburzenia perfuzji krwi w lewej półkuli mózgu w postaci wydłużonego średniego czasu przejścia (kolor zielony).

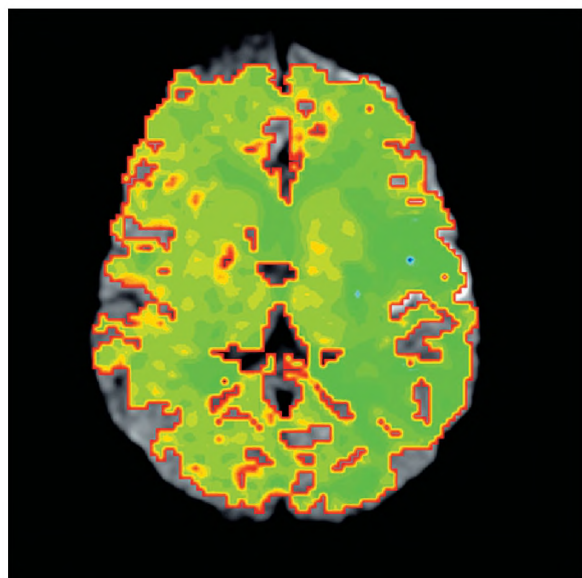


Figure 3. Fusion of DWI image and PWI map.

Rycina 3. Fuzja obrazu DWI i mapy PWI.

Prognozowanie odległe, predykcja wyników leczenia

Badanie dyfuzji i perfuzji MR może odzwierciedlać stopień uszkodzenia mózgowia i pomóc przewidzieć wyniki leczenia. Istnieją jednak znaczne rozbieżności dotyczące wartości rokowniczych parametrów uzyskiwanych z badań perfuzji i dyfuzji MR zmian niedokrwiennych OUN. Różnice odnoszą się zwłaszcza do zdolności predykcyjnej badań obrazowych w ostrej fazie udaru. Chociaż z wielu badań wynika jasno, że nasilenie zmian uwidoczniłoby za pomocą metod PWI [16,17], jak i DWI [16,52–54] wykazuje związek z oceną w skali NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), skalą CNS (Canadian Neurological Scale) [17], skalą ESS (European Stroke Scale) [23] oraz klasyfikacją oksfordzką [55], to jednak istnieją doniesienia o braku zależności między oceną stanu chorego w oparciu o DWI a stanem neurologicznym w ostrej fazie udaru [18]. Postuluje się nawet, że obraz DWI może być niewiarygodnym markerem ostrego stanu [17]. W badaniach, w których stosowano łącznie metody PWI i DWI, parametry perfuzyjne z reguły silniej korelowały ze stanem klinicznym w fazie ostrej niż parametry dyfuzji [16,23,52]. Thijs i wsp. wykazali, że niskie wartości CBF są związane z niskimi wartościami ADC, dużymi uszkodzeniami widocznymi w DWI i PWI oraz korelują z wyjściową punktacją w skali NIHSS. Zależność ta nie była jednak widoczna w całym zakresie wartości CBF, a jedynie przy ograniczeniu przepływu poniżej 50% [22]. Wykazano także, że u chorych z udarem nadnamiotowym wyniki badania DWI oraz mapy ADC wykazują związek ze stanem neurologicznym w 6 miesiącu po udarze [56] oraz ogólnym stopniem inwalidztwa chorego [17,57]. Innym zagadnieniem jest tzw. „clinical-DWI mismatch” (CDM) zaproponowany przez Davalos'a i wsp. Termin ten dotyczy zależności między kliniczną oceną udaru a zmianami stwierdzanymi w badaniu DWI. Stwierdzono zależność między CDM, dynamiką stanu neurologicznego [58]. Brak szerszych badania potwierdzających użyteczność CDM nakazuje jednak ostrożność w ekstrapolacji wyników tego badania.

Nieco inaczej wygląda korelacja kliniczno-radiologiczna dotycząca DWI u chorych z udarem o lokalizacji podnamiotowej. Nie wykazano związku między wynikami badań dyfuzyjnych a skalami prognostycznymi u chorych z udarem pnia mózgu [59]. Engelter i wsp. nie znaleźli powiązania wyników DWI z długością pobytu szpitalnego oraz stanem klinicznym w 3 miesiącu po udarze [60]. Także w przypadku udarów z obszaru zaopatrzenia tylnej części koła tętniczego mózgu nie udało się wykazać związku między objętością udaru w DWI a oceną według skali NIHSS [61]. W populacji mieszanej w zakresie lokalizacji udaru (59% udarów z obszaru zaopatrzenia przedniej części koła tętniczego mózgu, 22% udarów lakunarnych, 13% udarów z obszaru zaopatrzenia tylnej części koła tętniczego mózgu, 6% TIA) zmiany w DWI nie okazały się być niezależnym czynnikiem rokowniczym [56].

Jednak Baird i wsp. oraz Arenillas i wsp. wykazali, że zmiany dyfuzji w wyniku udaru w obszarze nadnamiotowym mogą być jednak niezależnym czynnikiem prognostycznym w analizie wieloczynnikowej [21,53]. Zróżnicowanie wartości rokowniczej badania DWI w stosunku do lokalizacji udaru może wynikać z faktu, że najczęściej stosowana skala NIHSS opisuje głównie objawy dotyczące patologii krążenia przedniej części koła tętniczego mózgu [61].

Analizując wyniki prac oceniających wartości rokownicze badań DWI i PWI należy zwrócić uwagę na duże rozbieżności w kryteriach doboru pacjentów, metodyce pomiarów hemodynamicznych, a także na małe liczebności badanych grup. Obecnie nie ma wielośrodkowych badań klinicznych pozwalających jednoznacznie ocenić przydatność wyników obu badań w predykcji wyników leczenia oraz w prognozowaniu odległym. Bezsprzecznie jednak badania DWI/PWI uzupełniając się wzajemnie mogą wносить bardzo wiele do ustalania terapii udaru. Konieczna jest jednak odpowiednia ich standaryzacja.

Rozpoznawanie przyczyn udaru

Podjęto próbę zastosowania badania DWI w diagnostyce przyczyn udaru mózgu. Kang i wsp. w retrospektywnej obserwacji wykazali, że pojedyncze ogniska podkorowe (<15 mm) oraz liczne ogniska w obszarze unaczynienia tętnic szyjnych wewnętrznych lub tętnic kręgowych wiążą się z udarem mózgu wywołanym zatorami pochodzenia sercowego, natomiast liczne jednostronne zmiany w obszarze unaczynienia tętnic szyjnych wewnętrznych oraz rozсіяne ogniska w jednym obszarze naczyniowym towarzyszą znacznej miażdżycy dużych tętnic [62]. Korzyści ze stosowania DWI i angiografii MR w kontekście ustalenia etiologicznego charakteru udaru wykazali też Lee i wsp. Dodatkowo zaproponowali oni algorytm diagnostyczny ułatwiający rozpoznanie podłoża udaru mózgu [63]. Zawał żylny mózgu występuje znacznie rzadziej niż niedokrwienie, wynikające z patologii w obrębie układu tętniczego. Niespecyficzne objawy i wynikające z tego trudności diagnostyczne powodują, że obrazowanie dyfuzyjne może wnieść istotne wskazówki w procesie rozpoznania zawału żylnego, który w obrazach DWI jest widoczny jako obszary hiperintensywne, w lokalizacji atypowej dla unaczynienia tętniczego.

Wiarygodność DWI/PWI w kontekście innych metod obrazowania

Oppenheim i wsp. zwrócili uwagę na fakt, że czułość DWI w diagnostyce udaru mózgu nie jest tak wysoka, jak początkowo sądzono. W badaniu retrospektywnym obejmującym 139-osobową grupę chorych badacze ci wykazali, że fałszywie ujemny wynik DWI stwierdza się u 5,8% chorych. Większość tych przypadków dotyczy diagnostyki ognisk niedokrwiennych w pniu mózgu, zwłaszcza przeprowadzonej w czasie poniżej 24 godzin od początku objawów [64]. Badania dotyczące czułości i swoistości DWI w diagnostyce udaru przeprowadzili również Gonzalez i wsp., jednakże objęły one zaledwie grupę 14 chorych [65]. Kwestia swoistości badań DWI/PWI jest istotna z praktycznego punktu widzenia – obserwowano bowiem nieprawidłowe obrazy DWI u chorych z klinicznym podejrzeniem udaru, u których ostatecznie rozpoznawano stan padaczkowy [66] lub wirusowe zapalenie mózgu [7].

Rezultaty pracy Sunshine'a i wsp. pokazują, że uzupełnienie badania DWI dodatkowym badaniem PWI zwiększa wiarygodność wyników uzyskiwanych u chorych z objawami udaru mózgu [67]. Fakt ten jest ważny do praktycznej interpretacji dotychczasowych badań dotyczących DWI/PWI – liczba badań, w których wykonywano wyłącznie DWI przekracza liczbę badań, w których DWI i PWI oceniano równocześnie [7].

Opublikowano szereg prac porównujących skuteczność diagnostyczną DWI/PWI z innymi technikami obrazowania: tomografią komputerową (w tym z perfuzją TK) [65,68-74], klasycznym obrazowaniem MR [65,74-78] oraz spektroskopią MR [79]. Ocena wiarygodności tych badań jest jednak utrudniona, gdyż większość z nich nie ma charakteru randomizowanego [65,69-73,75-77,79], jest dokonywana w oparciu o małą grupę chorych [65,69-73,79] i w różnym czasie od początku objawów (3 godziny [70], 6 godzin [65,68,71-73], 7 godzin [69], od 6 do 48 godzin [76] lub od 3 godzin do 23 godzin [79]). Różne było także postępowanie terapeutyczne: bez leczenia trombolitycznego [72,73,75,76], leczenie trombolitycznie tylko u części badanej populacji [69-71]. Ostateczne rozpoznanie stawiano na podstawie różnych typów badań: angio-TK, DWI, obrazów T2 badania MR [71], DWI i / lub obrazów T2 badania MR i protonowej spektroskopii MR [79], DWI i sekwencji T2 badania MR [69], TK lub MR lub jedynie badań przedmiotowych [68], TK lub MR [65,73], sekwencji T2 badania MR i FLAIR [77], jedynie sekwencji T2 badania MR [72,75,76]. Obrazowanie „referencyjne” wykonywano w różnym czasie od początku objawów: powyżej 24 godzin [65], 36 godzin i 30 dni [69], od 3 do 90 dni [79], średnio 4,2 dni [73], 5 dni [71], 30 dni [75,76], 90 dni [72], albo porównywano jedynie obrazy TK i DWI wykonane krótko po przyjęciu chorego do szpitala [70].

Na szczególną uwagę zasługuje badanie Fiebacha i wsp., w którym 50 chorych z objawami udaru mózgu występującymi nie dłużej niż 6 godzin poddano badaniom TK i DWI w układzie randomizowanym. W opracowaniu tym wykazano wyższą czułość, swoistość i dokładność badania DWI (odpowiednio 91%, 95%, 91%) w porównaniu z badaniem TK (61%, 65%, 61%) [68]. Wyniki te potwierdza także badanie Mullinsa i wsp., przeprowadzone wśród 691 chorych, z których u 411 wykonano DWI. W badaniu tym wykazano większą przydatność DWI w stosunku do TK i konwencjonalnego MR w diagnostyce udaru mózgu w okresie 12 godzin od przyjęcia chorego do szpitala [74]. Ogólnie można stwierdzić, że badania DWI/PWI przewyższają skuteczność diagnostyczną badań TK [68,69,72] oraz zwiększają skuteczność diagnostyki MR [65,75,76].

Oliveira-Filho i wsp. stwierdzili, że badanie DWI jest czulsze niż obrazy T2 i FLAIR badania MR T2 (MR) w diagnostyce udarów, w których średnica ogniska zlokalizowanego w obszarach zaopatrywanych przez tętnice przesywające pochodzące od tętnic przednich, środkowych, tylnych mózgu i tętnicy podstawnej jest mniejsza niż 30 mm. Rezultat ten nabiera praktycznego znaczenia po uwzględnieniu faktu, że opisany wyżej charakter zmian niedokrwiennych można przypisać nawet 20-25% chorych z udarem mózgu [77].

Obserwacje Parsons'a i wsp. przeprowadzone na 19-osobowej grupie chorych wskazują, że badanie protonowej spektroskopii MR i badanie DWI może być przydatne do określenia rokowania odległego w udarze mózgu. Jest również potencjalnie przydatne do selekcji chorych z objawami udaru mózgu do zastosowania swoistego leczenia [79].

Podsumowanie

Na podstawie przedstawionego przeglądu piśmiennictwa można stwierdzić, że mimo prowadzenia licznych badań dotyczących DWI/PWI w diagnostyce ostrych incydentów niedokrwiennych, nie ma dotychczas wystarczających danych do określenia wskazówek praktycznych. Uwagę na problem ten zwrócił w 2000 roku Keir i wsp. [7]. Obecnie liczne kwestie ciągle pozostają nierozwiązane. Istotne znaczenie dla takiego stanu ma nie tyle brak wytycznych postępowania, ale niezadowalająca wiarygodność naukowa dostępnych danych. Naprzeciw tym spostrzeżeniom wychodzi pogląd ekspertów American Heart Association [8], którzy wskazując na przedstawione wyżej liczne zalety obrazowania DWI/PWI (zwłaszcza w aspekcie uwidocznienia tkanki objętej ostrym procesem niedokrwiennym i prób szacowania odwracalności tego niedokrwienia) twierdzą, że nie można sformułować żadnych zaleceń dotyczących DWI/PWI powiązanych ze stosowaniem i monitorowaniem terapii trombolitycznej.

Szczegółowego i poprawnego metodologicznie opracowania wymagają kwestie:

- (1) obiektywizacji uzyskiwanych wyników w aspekcie jakości badanych zmiennych,
 - (2) wiarygodności ich pomiarów,
 - (3) zmienności osobniczej w fizjologii i patologii,
 - (4) zmienności aparaturowej;
- a także liczne aspekty kliniczne, dotyczące zwłaszcza:
- (5) wartości prognostycznej ocenianych zmiennych,
 - (6) pojęcia „niedopasowania” i jego wartości praktycznej,
 - (7) danych dotyczących kryteriów włączenia, wyłączenia i monitorowania terapii trombolitycznej w oparciu o DWI/PW
 - (8) powtarzalności wszelkich uzyskiwanych wyników.

Piśmiennictwo:

1. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European stroke initiative recommendations for stroke management-update 2003. *Cerebrovasc Dis*, 2003; 16: 311-337.
2. Grond M, von Kummer R, Sobesky J, et al. Early x-ray hypoaattenuation of brain parenchyma indicates extended critical hypoperfusion in acute stroke. *Stroke*, 2000, 31(1): 133-9.
3. von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, et al. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology*, 2001; 219(1): 95-100.
4. J. Pilch-Kowalczyk, M. Konopka, J. Gibińska, M. Hartel. Perfuzja TK- nowa jakość w diagnostyce obrazowej udaru niedokrwiennego. *Medical Science Review – Diagnostic Imaging*, 2002; Edition 1, 62-66.
5. Latchaw RE: The roles of diffusion and perfusion MR imaging in acute stroke management. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999; 20: 957-959.
6. Warach S: Stroke neuroimaging. *Stroke*, 2003; 34: 345-347.
7. Keir SL, Wardlaw JM: Systemic review of diffusion and perfusion imaging in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2000; 31: 2723-2731.

8. Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ et al.: Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia. *Stroke*, 2003; 34: 1084-1104.
9. Latchaw RE: Cerebral perfusion imaging in acute stroke. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2004; 15: S29-S46.
10. Guadagno JV, Calautti C, Baron JC et al.: Progress in imagining stroke: emerging clinical applications. *British Medical Bulletin*, 2003; 65: 145-157.
11. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG et al.: Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*, 2000; 217: 331-345.
12. Field A: Diffusion and perfusion imaging. In: Elster AD, Burdette JH (eds.): *Magnetic resonance imaging*. Mosby, St. Louis, 2001, 194-214.
13. Forbes KP, Pipe JG, Karis JP et al.: Improved image quality and detection of acute cerebral infarction with PROPELLER diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*, 2002; 225: 551-555.
14. Wittsack HJ, Ritzl A, Fink GR et al.: MR imaging in acute stroke: Diffusion-weighted and perfusion imaging parameters for predicting infarct size. *Radiology*, 2002; 222: 397-403.
15. Thijs VN, Somford DM, Bammer R et al.: Influence of arterial input function on hypoperfusion volumes measured with perfusion-weighted imaging. *Stroke*, 2004; 35: 94-98.
16. Tong DC, Yenari MA, Albers GW et al.: Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke. *Neurology*, 1998; 50: 864-870.
17. Barber PA, Darby DG, Desmond PM et al.: Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology*, 1998; 51: 418-426.
18. Parsons MW, Barber PA, Chalk J et al.: Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol*, 2002; 51: 28-37.
19. Albers GW: Advances in intravenous thrombolytic therapy for treatment of acute stroke. *Neurology*, 2001; 57: S77-S81.
20. Parsons MW, Yang Q, Barber A et al.: Perfusion magnetic resonance imaging maps in hyperacute stroke: Relative cerebral blood flow most accurately identifies tissue destined to infarct. *Stroke*, 2001; 32: 1581-1587.
21. Arenillas JF, Rovira A, Molina CA et al.: Prediction of early neurological deterioration using diffusion- and perfusion-weighted imaging in hyperacute middle cerebral artery ischemic stroke. *Stroke*, 2002; 33: 2197-2205.
22. Thijs VN, Adami A, Neumann-Haefelin T et al.: Clinical and radiological correlates of reduced cerebral blood flow measured using magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*, 2002; 59: 233-238.
23. Thijs VN, Adami A, Neumann-Haefelin T et al.: Relationship between severity of MR perfusion deficit and DWI lesion evolution. *Neurology*, 2001; 57: 1205-1211.
24. Yamada K, Wu O, Gonzalez RG et al.: Magnetic resonance perfusion-weighted imaging of acute cerebral infarction: Effect of the calculation methods and underlying vasculopathy. *Stroke*, 2002; 33: 87-94.
25. Butcher K, Parsons M, Baird T et al.: Perfusion thresholds in acute stroke thrombolysis. *Stroke*, 2003; 34: 2159-2164.
26. Schlaug G, Benfield A, Baird AE et al.: The ischemic penumbra. Operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology*, 1999; 53: 1528-1537.
27. Ueda T, Yuh WTC, Maley JE et al.: Outcome of acute ischemic lesions evaluated by diffusion and perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999; 20: 983-989.
28. Karonen JO, Liu Y, Vanninen RL et al.: Combined perfusion- and diffusion-weighted MR imaging in acute ischemic stroke during the 1st week: A longitudinal study. *Radiology*, 2000; 217: 886-894.
29. Schaefer PW, Ozsunar Y, He J et al.: Assessing tissue viability with MR diffusion and perfusion imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003; 24: 436-443.
30. Igarashi H, Hamamoto M, Yamaguchi H et al.: Cerebral blood flow index: Dynamic perfusion MRI delivers a simple and good predictor for the outcome of acute-stage ischemic lesion. *J Comput Assist Tomogr*, 2003; 27: 874-881.
31. Rohl L, Ostergaard L, Simonsen CZ et al.: Viability thresholds of ischemic penumbra of hyperacute stroke defined by perfusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient. *Stroke*, 2001; 32: 1140-1146.
32. Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F et al.: Diffusion- and perfusion-weighted MRI: The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. *Stroke*, 1999; 30: 1591-1597.
33. Shih LG, Saver JL, Alger JR et al.: Perfusion-weighted magnetic resonance imaging thresholds core, irreversibly infarcted tissue. *Stroke*, 2003; 34: 1425-1430.
34. Darby DG, Barber PA, Gerraty RP et al.: Pathophysiological topography of acute ischemia by combined diffusion-weighted and perfusion MRI. *Stroke*, 1999; 30: 2043-2052.
35. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL: Beyond mismatch, Evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke*, 2003; 34: 2729-2735.
36. Butcher KS, Parsons MW, Davis S et al.: PWI/DWI mismatch: better definition required-response. *Stroke*, 2003; 34: 215e-216.
37. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J et al.: Thrombotic reversal of acute human cerebral ischemia shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 2000; 47: 462-469.
38. Coutts SB, Simon JE, Tomanek AI et al.: Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke*, 2003; 34: 1681-1685.
39. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T et al.: Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
40. Rother J, Schellinger PD, Gass A et al.: Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke < 6 hours. *Stroke*, 2002; 33: 2438-2445.
41. Marks MP, Tong DC, Beaulieu C et al.: Evaluation of early reperfusion and IV tPA therapy using diffusion- and perfusion-weighted MRI. *Neurology*, 1999; 52: 1792-1798.
42. Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB et al.: Monitoring intravenous recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis for acute ischemic stroke with diffusion and perfusion MRI. *Stroke*, 2000; 31: 1318-1328.
43. Nighoghossian N, Hermier M, Adeline P et al.: Baseline magnetic resonance imaging parameters and stroke outcome in patients treated by intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*, 2003; 34: 458-463.
44. Sunshine JL, Tarr RW, Lanzieri CF et al.: Hyperacute stroke: Ultrafast MR imaging to triage patients prior to therapy. *Radiology*, 1999; 212: 325-332.
45. Hill MD, Barber PA, Demchuk AM et al.: Acute intravenous-intra-arterial revascularization therapy for severe ischemic stroke. *Stroke*, 2002; 33: 279-282.
46. Albers GW: Expanding the window for thrombolytic therapy in acute stroke: The potential role of acute MRI for patient selection. *Stroke*, 1999; 30: 2230-2237.
47. Warach S: New imaging strategies for patient selection for thrombolytic and neuroprotective therapies. *Neurology*, 2001; 57: S48-S52.
48. Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W et al.: Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: Present status. *Stroke*, 2003; 34: 575-583.
49. Fink JN, Kumar S, Horkan C et al.: The stroke patient who woke up: Clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke*, 2002; 33: 988-993.
50. Tong DC, Adami A, Moseley ME et al.: Predictors of hemorrhagic transformation following acute stroke: role of diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*, 2001; 58: 587-593.
51. Selim M, Fink JN, Kumar S et al.: Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: Prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke*, 2002; 33: 2047-2052.
52. Beaulieu C, de Crespigny A, Tong DC et al.: Longitudinal magnetic resonance imaging study of perfusion and diffusion in stroke: evolution of lesion volume and correlation with clinical outcome. *Ann Neurol*, 1999; 46: 568-578.
53. Baird AE, Dambrosia J, Janket SJ et al.: A three item scale for the early prediction of stroke recovery. *Lancet*, 2001; 357: 2095-2099.
54. Thijs VN, Lansberg MG, Beaulieu C et al.: Is early ischemic lesion volume on diffusion-weighted imaging an independent predictor of stroke outcome? A multivariable analysis. *Stroke*, 2000; 31: 2597-2602.
55. Alder SJ, Moody AR, Martel AL et al.: Differences in the diagnostic accuracy of acute stroke clinical subtypes defined by multimodal magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003; 74(7): 886-8.

56. Wardlaw JM, Keir SL, Bastin ME et al.: Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology*, 2002; 59: 1381–1387.
57. Everdingen KJ, Grond J, Kappelle LJ et al.: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke. *Stroke*, 1998; 29: 1783–1790.
58. Davalos A, Blanco M, Pedraza S et al.: The clinical-DWI mismatch. A new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology*, 2004; 62: 2187–2192.
59. Fitzek S, Fitzek C, Urban PP et al.: Time course of lesion development in patients with acute brain stem infarction and correlation with NIHSS score *Eur J Radiol*, 2001; 39: 180–185.
60. Engelter ST, Wetzel SG, Radue EW, et al.: The clinical significance of diffusion-weighted MR imaging in infratentorial strokes. *Neurology*, 2004; 62: 574–580.
61. Linfante I, Llinas RH, Schlaug G et al.: Diffusion-weighted imaging and national institutes of health stroke scale in the acute phase of posterior-circulation stroke. *Arch Neurol*, 2001; 58: 621–628.
62. Kang DW, Chalela JA, Ezzeddine MA et al.: Association of ischemic lesion patterns on early diffusion-weighted Imaging with TOAST stroke subtypes. *Arch Neurol*, 2003; 60: 1730–1734.
63. Lee LJ, Kidwell CS, Alger J et al.: Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke*, 2000; 31: 1081–1089.
64. Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D et al.: False-negative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000; 21: 1434–1440.
65. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS et al.: Diffusion-weighted MR imaging: Diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hour of stroke symptom onset. *Radiology*, 1999; 210: 155–162.
66. Lansberg MG, O'Brien MW, Norbash AM et al.: MRI abnormalities associated with partial status epilepticus. *Neurology*, 1999; 52: 1021–1027.
67. Sunshine JL, Bambakidis N, Tarr RW et al.: Benefits of perfusion MR imaging relative to diffusion MR imaging in the diagnosis and treatment of hyperacute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001; 22: 915–921.
68. Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O et al.: CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: Diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke*, 2002; 33: 2206–2210.
69. Lansberg MG, Albers GW, Bealieu C et al.: Comparison of diffusion-weighted MRI and CT in acute stroke. *Neurology*, 2000; 54: 1557–1561.
70. Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O et al.: Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke*, 2002; 33: 2025–2031.
71. Schramm P, Schellinger PD, Fiebach JB et al.: Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset. *Stroke*, 2002; 33: 2426–2432.
72. Barber PA, Darby DG, Desmond PM et al.: Identification of major ischemic change: diffusion-weighted imaging versus computed tomography. *Stroke*, 1999; 30: 2059–2065.
73. Na DG, Ryoo JW, Lee KH et al.: Multiphasic perfusion computed tomography in hyperacute ischemic stroke: comparison with diffusion and perfusion magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 2003; 27(2): 194–206.
74. Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG et al.: CT and conventional diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology*, 2002; 224: 353–360.
75. Lansberg MG, Norbash AM, Marks MP et al.: Advantages of adding diffusion-weighted magnetic resonance imaging to conventional magnetic resonance imaging for evaluation acute stroke. *Arch Neurol*, 2000; 57: 1311–1316.
76. Albers GW, Lansberg MG, Norbash AM et al.: Yield of diffusion-weighted MRI for detection of potentially relevant findings in stroke patients. *Neurology*, 2000; 54: 1562–1567.
77. Oliveira-Filho J, Ay H, Schaefer PW et al.: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging identifies the „clinically relevant“ small-penetrator infarcts. *Arch Neurol*, 2000; 57: 1009–1014.
78. Roh JK, Kang DW, Lee SH et al.: Significance of acute multiple brain infarction on diffusion-weighted imaging. *Stroke*, 2000; 31: 688–694.
79. Parsons MW, Barber PA, Yang Q et al.: Combined H MR spectroscopy and diffusion-weighted MRI improves the prediction of stroke outcome. *Neurology*, 2000; 55: 498–505.